

# **GALEKTIN-1 ÉS A LIZO-FOSZFATIDILKOLIN HATÁSA A T SEJTEK JELÁTVITELI MECHANIZMUSAIRA**

**Légrádi Ádám**

**Ph.D. értekezés**

**Összefoglaló**

**Témavezető: Dr. Monostori Éva**

**MTA SZBK Genetikai Intézet**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Klinikai Orvostudomány Doktori Iskola**

**2008**

## 1. Bevezetés

### 1.1. p56<sup>lck</sup> ZAP70 és CD45 molekulák szerepe a T sejtek jelátviteli folyamataiban

Az immunrendszer működésében központi szerepet töltenek be a T limfociták, mind szabályzó mind pedig végrehajtó funkciójuk által. Ahhoz, hogy funkciójukat ellássák, aktiválódniuk kell.

A T sejtek aktivációjuk során foszforilációval járó összetett szignalizációs folyamatok segítségével juttatják el a külvilágból érkező aktivációs jelet a sejtmagba. Ebben az aktivációs szignálkaskádban kiemelkedően fontos szerepe van a p56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kinázoknak, valamint a CD45 tirozin foszfatáznak. Az antigén T sejt receptorhoz (TCR, T cell receptor) való kötődését követően a p56<sup>lck</sup> kinázok foszforilálják TCR ITAM (immunoreceptor tyrosin based activation motif) szekvenciáit, amelyhez a foszforilációt követően a ZAP70 kinázok kötődnek, amik aktiválják a különböző linker proteineket (LAT, SLP-76), amelyek továbbítják az aktivációs jelet a különböző szignálutak irányába, mint például a Ras a PLC $\gamma$  (phospholipase C  $\gamma$ ) vagy a MAP (mitogen activated protein kinase) kináz molekulák nevével fémjelzett útvonalak felé. A p56<sup>lck</sup> kináz a CD45 transzmembrán tirozin foszfatáz tartja defoszforilált, ezáltal nyugalmi állapotban aktivációs szignál hiányában.

A jelátviteli utak által közvetített aktivációs szignálokra citokin szekrécióval, aktin citoszekeleton átrendeződéssel, illetve sejtosztódással válaszolnak a T sejtek.

### 1.2. Lizo-foszfatidil kolin (lizo-PC) biológiai funkciói

A sejtmembránok legfontosabb alkotórészei a foszfolipidek. A foszfolipidek szerkezeti alapját egy glicerol molekula képezi, amelyhez észterkötéssel kapcsolódik 2 telítetlen zsírsav, illetve egy hidrofíl foszfodiészter anion, ami a foszfátidil-kolin esetén 1 kolin molekula. Reaktív oxigén gyökök jelenlétében az észterkötés felbomolhat, és a 2-es pozíciójú szénatomhoz kötődő zsírsav leszakadhat a foszfolipidről, és ebben az esetben visszamarad a lizo-PC, mint biológiailag aktív lipidszármazék.

A szervezetben lévő lizo-PC nagy része nem szabad formában, hanem albuminhoz kötötten, vagy a micellák illetve az LDL (low density lipoprotein) alkotórészeként található meg. Ennek következményeként, bár viszonylag nagy koncentrációban van jelen a lizo-PC a szervezetben (bizonyos esetekben akár 100  $\mu$ M is lehet a lokális koncentrációja), de ebből csak viszonylag kevés az a molekula mennyiség, amely biológiai hatást fejthet ki, autokrin vagy parakrin módon.

A legtöbb biológiai funkcióját az atherosclerosisban írták le a lizo-PC-nek. Az atherosclerosis vagy érlelmeszesedés a fő oka a szívinfarktusnak és az agyérögörcsnek, illetve az egyéb súlyos következményekkel járó érkatasztrófáknak.

Atherosclerosis során az érfal szöveti szerkezete megváltozik. Ezekben az ún. "atherosclerotikus plakkokban" koleszterol szaporodik fel, gyulladásos folyamatok jönnek létre, fibrózis alakul ki, végül az ér elveszti rugalmasságát, „elmeszesedik”.

A plakk kialakulásának kezdeti folyamataiban makrofágok, T limfociták infiltrálódnak. Az endotél sejteken az adhézións molekulák expressziós szintjének a megnövekedése, valamint a felszaporodott lipoproteinekben található nagy mennyiségű oxidált lipid, köztük a lizo-PC által kiváltott chemotaktikus szignál segíti elő az infiltrációs folyamatokat. A lézió kialakulásának velejárója, hogy az infiltrálódott makrofágok

oxidált LDL molekulákat kebeleznek be, ezáltal átalakulnak lipid gazdag „habzó” sejtekké. Az érfal simaizomsejtei is átalakulnak, egy fibrotikus réteget képeznek a plakkok körül. Az aktivált makrofágok és a T sejtek a citokin szekréciójuk által szabályozzák a „habzó” sejt átalakulást, a simaizom sejt transzformációt, illetve a szabad oxigén gyökök koncentrációját az atherosclerotikus plakkokban.

A lizo-PC, mint az oxidált LDL molekulákban legnagyobb mennyiségben jelen lévő lipid származék, több ponton is elősegíti az atherosclerotikus plakkok kialakulását:

1. Módosítja az endotel sejtek funkcióját, fokozza az adhézións molekulák expresszióját, elősegítve a makrofágok és a T sejtek infiltrációját.
2. Befolyásolja a simaizomsejtek migrációját és proliferációját, fokozva a fibrotikus átalakulást.
3. Nagy koncentrációja az oxidált LDL molekulákban chemotaktikus szignált jelent a makrofágok számára.
4. Módosítja a T sejtek funkcióját, növeli az IFN- $\gamma$  és a CD40L expresszióját a CD3 aktivált CD4<sup>+</sup> T sejteken, ugyanakkor nincs hatással ugyanezen sejtek IL-2 és IL-4 termelésére. Mindezen folyamatokkal fokozza a lokális gyulladásos folyamatokat az atherosclerotikus plakkokban.

### **1.3. A galektin-1 struktúrája és biológiai funkciói**

A galektin-1 egy béta galaktozid kötő monomerenként 134 aminosavból felépülő homodimer lektin.

Struktúrájában 3 biológiai funkcióval rendelkező részt azonosítottak eddig:

1. A galektin-1 szekvenciában a 25-30 aminosavig (DAKSF) tartó szakasz nagyfokú konzerváltságot mutat a különböző fajokban található galektin-1-k között, ezt a részt tartják felelősnek a sejt növekedés gátló funkcióért.

2. Az Asn46, Arg48, Trp68, Glu71 valamint az Arg73-as hidrofób oldalláncú aminosavak kicserélése semleges tulajdonságú oldalláncot tartalmazó aminosavakra a szénhidrátkötő képesség elvesztését vonja maga után.

3. A dimerizációért felelős N terminálison található hidrofób aminosavakban aminosavakban cserét tartalmazó monomer tulajdonságú galektin-1 nem okoz foszfatidil-szerin kifejeződést Molt-4 a HL-60 sejt vonalakon, illetve az aktivált neutrofilokon, amely jelenség a galektin-1 által indukált apoptózis fontos velejárója.

Az említett részekon kívül a galektin-1 molekula 6 cisztein aminosavat tartalmaz, amelyek között intra- és intermolekuláris diszulfid hidak jöhetnek létre oxidációs folyamatok eredményeként. Az oxidáltsági állapot befolyásolja a molekula biológiai funkcióját, mivel csak az oxidált állapotban lévő galektin-1 molekula képes elősegíteni az axonális regenerációt in vitro körülmények között, ugyanakkor az oxidált állapotú galektin-1 nem mutat a szénhidrátkötéshez kapcsolható hemagglutinációs aktivitást.

Legfontosabb biológiai funkcióit a galektin-1 az apoptózis indukción keresztül fejt ki. A galektin-1 kiváltja a savas szfingomielináz általi ceramid felszabadulást, ami aztán a galektin-1 által kiváltott apoptotikus folyamatok központi molekulája lesz. Az apoptózissal járó foszfatidil-szerin felszabadulás a külső membránrétegben, illetve a mitochondrium membránjának depolarizációja, valamint a Bcl-2 anti-apoptotikus protein szintjének csökkenése a kaszpázok aktiválódása, mind-mind ceramid függő módon megy végbe.

## 2. Célkitűzések:

1. Kimutattuk, hogy a lizo-PC foszforilációs folyamatokat indukál T sejteken, célul tűztük ki a foszforilációs folyamatokban részt vevő molekulák azonosítását, illetve a foszforilációt követő jelátviteli események felderítését.
2. A galektin-1 apoptózist indukál az aktivált és leukémiás T sejteken. Célul tűztük ki a korai apoptotikus szignalizáció során bekövetkező tirozin foszforilációs folyamatokért felelős molekulák azonosítását.
3. Célunk volt a galektin-1 molekula struktúra-funkció vizsgálata, annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a galektin-1 struktúrájában található konzervatív cisztein aminosavak illetve a dimerizációhoz valamint a sejtnövekedés gátlásához szükséges aminosavak milyen szerepet töltenek be a galektin-1 által indukált apoptotikus folyamatokban.

## 3. Anyagok és módszerek:

### *Anti-foszfotirozin blot*

A lizo-PC hatására bekövetkező foszforilációs eseményeket Western-blot technika segítségével vizsgáltuk, anti-foszfotirozin ellenanyag felhasználásával, Jurkat ill. p56<sup>lck</sup> hiányos Jcam1.6 sejtvonalakból származó sejtlizátumokon.

### *Immunprecipitáció*

A foszforilált proteineket immunprecipitációs kísérletekkel azonosítottuk. Lizo-PC-vel stimulált illetve nem stimulált sejtek szolubilis extraktumából származó p56<sup>lck</sup> és ZAP70 molekulákat poliklonális p56<sup>lck</sup> illetve ZAP70 ellen termeltetett antitestekkel kapcsolt sepharose gyöngyökhöz kötöttük. Majd a specifikusan kötődött fehérjéket nem-redukáló SDS minta pufferrel távolítottuk el a gyöngyökről, és foszforilációs állapotukat tovább vizsgáltuk Western blot technikával, anti-foszfotirozin ellenanyag felhasználásával.

### *Intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció változás mérése*

A sejteket a Ca<sup>2+</sup> szintre érzékeny membránpermeábilis festékekkel töltöttük fel. A lizo-PC illetve galektin-1 hatására Jurkat sejtekben bekövetkező intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint változást a festékek fluoreszcencia intenzitásának megváltozása jelezte, amit az idő függvényében áramlási citométeren mértünk, majd grafikonon ábrázoltunk.

### *Rekombináns galektin-1 termelés és tisztítás*

A kísérleteinkben használt galektin-1-et rekombináns módon baktériumban termeltettük. A baktériumsejtek lizátumából a galektin-1-et szénhidrátkötőképességét kihasználva laktozil-agaróz oszlopon tisztítottuk, majd az oszlophoz felkötődött galektin-1-et nagy koncentrációjú laktóz oldat segítségével távolítottuk el. A tisztított vad típusú és mutáns galektin-1 fehérjék mennyiségi és minőségi analizését SDS-PAGE (sodium-dodecyl-sulfate polyacrylamide gel electrophoresis), illetve Western-blot technika segítségével ellenőriztük.

### *Szénhidrát kötőképesség vizsgálata*

A cisztein-szerin mutációt hordozó galektin-1 formák szénhidrátkötőképességét ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) rendszerben tettük összehasonlíthatóvá. ELISA plate-hez asialofetuint egy erősen glikozilált fehérjét kötöttünk. Az asialofetuinhoz kötődött galektin-1-et megfelelő ellenanyagok (anti-galektin-1, majd peroxidáz konjugált anti egér immunglobulin) segítségével tettük detektálhatóvá ELISA rendszerben. A

peroxidáz enzimreakció által okozott színreakció erőssége arányos volt a különböző mutánsokból az asialofetuinhoz kötődött galektin-1 mennyiségével.

#### *Sejtfelszíni kötődés*

A sejtfelszínhez kötődött vad típusú és mutáns galektin-1 formák kötődését áramlási citométer segítségével tettük összehasonlíthatóvá. Jurkat T sejtekhez adtunk vad típusú és cisztein-szerin aminosav cserét tartalmazó galektin-1 fehérjéket külön-külön és a kötődött molekulákat galektin-1 ellen termelt ellenanyaggal jelöltük, amiket aztán FITC-el (fluorescein isothiocyanate) konjugált egér immunglobulin ellen termelt ellenanyaggal jelöltünk fluoreszcensen. A sejtek fluoreszcencia intenzitás növekedését, ami arányos a kötődött galektin-1 mennyiségével, áramlási citométerrel mértük.

#### *Apoptózis mérés „subG1” sejtpopuláció analízissel*

Apoptózis során a sejtek DNS tartalma lecsökken, az apoptotikus sejtek a G1 fázisban lévő sejtekhez képest kisebb DNS tartalommal rendelkeznek, sejtciklus analízis során ún. „subG1” sejtpopulációt alkotnak. A galektin-1 kezelések hatására „subG1” fázisban lévő sejtek százalékos arányát áramlási citométerrel mértük. A DNS tartalmat a DNS kettős szálába interkalálódó propidium jodid segítségével jelöltük meg fluoreszcensen. Az egy adott sejtből mérhető fluoreszcencia intenzitás arányos volt a sejtek DNS tartalmával.

#### *Apoptózis mérés Annexin V jelöléssel*

Az apoptózis korai szakaszában a foszfatidil-szerin molekula belső membránrétegből a külső membránrétegbe kerül, így fluoreszcens izotiocianáttal (FITC) konjugált AnnexinV segítségével fluoreszcensen megjelölhető. A vad típusú és a mutáns galektin-1 kezelés hatására keletkező AnnexinV-FITC-el jelölt sejtek mennyiségét áramlási citométeren határoztuk meg.

## **4. Eredmények**

### **4.1. P56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kinázok szerepe a lizo-PC által indukált jelátviteli eseményekben**

A lizo-PC idő és koncentrációfüggő módon indukálta az intracelluláris proteinek foszforilációját. A maximális foszforiláció 25 és 50 µg/ml Lizo-PC koncentráció között lehetett elérni. A tirozin foszforiláció már 15 sec-os Lizo-PC kezelés hatására megfigyelhető volt, a foszforiláció mértéke pedig folyamatosan növekedett az alkalmazott kezelési idő növelésével, egészen az 5 perc időtartamú kezelésig.

P56<sup>lck</sup> hiányos Jurkat sejtvonalakon a lizo-PC által indukált foszforiláció mértéke csökkent a vad típusú sejtekhez képest. Az immunoprecipitációs kísérletekből kiderült, hogy a lizo-PC kezelés növelte a p56<sup>lck</sup> és a ZAP70 molekulák foszforiláltsági szintjét.

A p56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kináz aktiváció következménye a Ca<sup>2+</sup> felszabadulás intracelluláris Ca<sup>2+</sup> raktárakból. Protein kináz inhibitorok (genistein, staurosporin) alkalmazása meggátolta a lizo-PC által kiváltott intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint növekedést. A p56<sup>lck</sup> deficiens Jurkat sejtek a vad típusú sejtekhez hasonló mértékű intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint növekedést mutattak, de az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> ion szint időben később érte el a maximumát, mint a vad típusú sejtek esetében. A lizo-PC által indukált Ca<sup>2+</sup> válasz G protein blokkoló pertusis toxin alkalmazásával gátolható volt, bizonyítva, hogy a lizo-PC által indukált intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint növekedés ténylegesen a lizo-PC ismert G proteinekhez kapcsolt receptorain keresztül váltódik ki.

### **4.2. P56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kinázoknak központi szerepe van a galektin-1 által indukált apoptotikus folyamatokban ellentétben a CD45 tirozin foszfatázzal**

Jurkat T sejteket kezeltünk tirozin kináz illetve protein foszfatáz inhibitorok jelenlétében galektin-1-el, majd az okozott apoptózist mértük „subG1” sejtpopuláció mérésével áramlási citométeren. Mind a tirozin kináz (genistein), mind a tirozin foszfatáz (Na-vanadát) inhibitorok csökkentették a 'subG1' fázisban lévő sejtek %-os arányát.

Mind a p56<sup>lck</sup> mutáns JCam1.6 mind pedig a ZAP70 hiányos P116 sejtvonal csökkent mértékű apoptózissal válaszolt a galektin-1 kezelésre. Habár egyes szerzők szerint, a galektin-1 egyik ismert receptora lehet a CD45 transzmembrán tirozin foszfatáz, a CD45 hiánya nem befolyásolta a galektin-1 által indukált apoptózis mértékét, mivel a CD45 mutáns Jurkat sejtek ugyanolyan mértékben válaszoltak apoptózissal a galektin-1 kezelésre, mint a vad típusú Jurkat sejtek.

Ellentétben a lizo-PC kezeléssel a galektin-1 kezelés hatására nem történt változás az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szintben, bár a galektin-1 kezelés csökkentette a T sejt receptoron (TCR) keresztül kiváltott Ca<sup>2+</sup> válasz mértékét.

#### **4.3. A galektin-1 struktúra-funkció vizsgálata**

Öt cisztein-szerin aminosav cserét (C2S,C16S,C42S,C130S) tartalmazó mutáns galektin-1 forma struktúra-funkció vizsgálatát végeztük el. A 60-as pozícióban bekövetkező cisztein-szerin aminosav csere csökkentette a rekombináns protein kifejeződési szintjét az általunk használt BL-21 E. Coli baktériumtörzsben. Ugyanez a mutáció lassabb migrációt eredményezett 12%-os gélen, és a Western blot kísérletekben kapott jel is gyöngébb volt, mint a vad típusú galektin-1 esetében. Mindezek miatt a C60S mutációt hordozó galektin-1-et nem vizsgáltuk további kísérleteinkben.

#### **4.4. Cisztein-szerin aminosav csere hatásának vizsgálata a galektin-1 szénhidrát kötő képességére**

A rekombináns módon termeltett fehérjék asialofetuinhoz való kötődését vizsgáltuk ELISA módszerrel. A kapott OD értékekből következően, vadtípushoz viszonyítva a C2S mutánsból kevesebb, a C16S, C42S mutánsból pedig több kötődött az asialofetuinhoz, míg a C130S aminosavcsere nem befolyásolta a galektin-1 asialofetuinhoz való kötődését.

A sejtfelszínhez kötődött galektin-1 mennyiségét indirekt immunfluoreszcencia segítségével mértük áramlási citométeren. A vad típusúhoz képest a C16S mutációt hordozó galektin-1 formából több kötődött a Jurkat sejtek felszínéhez, a többi cisztein-szerin aminosav csere nem befolyásolta lényegesen a galektin-1 sejtfelszínhez való kötődését.

A galektin-1 természetes ligandjával, a laktózzal, a sejtfelszínről a szénhidrátkötött molekulák nagy része lemosható volt, mind a vad típusú, mind pedig a cisztein-szerin mutánsok esetén. ELISA kísérletekből kiderült, hogy 0-1 mM között az egyre emelkedő laktóz koncentráció egyre növekvő mértékben gátolta galektin-1 kötődését az asialofetuinhoz mind a cisztein-szerin mutánsok, mind pedig a vad típusú fehérjék esetében.

A megváltozott kötődési tulajdonságok azonban nem jártak az apoptózis indukció változásával, kivéve a C130S mutáns, amely a vad típusúhoz képest csökkent mértékű apoptózist indukált Jurkat T sejteken. Hasonló eredményt kaptunk, akár a foszfatidil-szerin kifejeződést, akár a „subG1” sejtpopuláció analízist vizsgáltuk.

Két kiemelt N terminális molekulárszlet szerepét vizsgáltuk szintetikus peptidek segítségével. Az ACGE peptid a dimerizációért felelős részt reprezentálta, míg az AKNL peptid a sejtnövekedés gátlásáért felelős szekvencia részletet. Az ACGE peptid jelenléte csökkentette, míg az AKNL peptid jelenléte növelte a galektin-1 által indukált apoptózis mértékét Jurkat T sejteken.

## 5. Diszkusszió

Először az irodalomban kimutattuk a p56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kinázok szerepét a lizo-PC által indukált T sejt jelátviteli folyamatokban. T sejtek lizo-PC általi stimulációja az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint megnövekedését eredményezi, ami a szerin-treonin és a tirozin kinázoktól függő módon megy végbe, de a p56<sup>lck</sup> kináz jelenlétől függetlenül. A p56<sup>lck</sup> kináz hiánya csak késlelteti az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint megnövekedését, de mértékét nem befolyásolja. Pertussis toxin, egy G protein receptor blokkoló gátolja a lizo-PC kezelés hatására bekövetkező intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció növekedést, ami a G protein kapcsolt receptorok szükségességét feltételezi a lizo-PC által indukált jelátviteli folyamatokban.

Kimutattuk, hogy a p56<sup>lck</sup> és a ZAP70 tirozin kinázok részt vesznek a galektin-1 által indukált apoptotikus folyamatokban. Az eddigi irodalmi adatokkal ellentétben, a CD45 tirozin foszfátáz jelenléte nem szükséges a galektin-1 által indukált apoptotikus folyamatokban. A galektin-1 kezelés, ellentétben a lizo-PC-vel, nem indukálja az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> szint megnövekedését, csak a TCR stimuláció által kiváltott intracelluláris Ca<sup>2+</sup> koncentráció növekedés mértékét csökkenti.

A galektin-1 struktúra-funkció vizsgálatok előzetes eredményei alapján kijelenthetjük, hogy az általunk eddig vizsgált cisztein-szerin mutánsok (C2S, C16S, C42S, C130S) mindegyike, bár nem egyforma mértékben, de kötődik asialofetuinhoz, a legismertebb galektin-1 kötő glikozilált proteinhez. A Jurkat sejtek felszínéhez is kötődnek a vizsgált cisztein-szerin mutáns galektin-1 formák, de összehasonlításokból kiderül, hogy a C16S mutáns nagyobb mértékben kötődik a sejtfelszínhez, mint a többi mutáns forma, illetve a vad típusú forma. A vizsgált cisztein-szerin mutációk nem zavarták a galektin-1 apoptózis indukáló képességét a C130S mutáns kivételével, amely mutáns kisebb mértékű apoptózist indukált Jurkat T sejteken, mint a vad típusú galektin-1 forma.

A galektin-1 N terminálison lévő aminosavak szekvenciáit reprezentáló szintetikus peptidek jelenléte befolyásolja a galektin-1 által kiváltott apoptózis mértékét, kiemelve ezen részletek kiemelt szerepét a galektin-1 struktúrájában.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Hálás vagyok Témavezetőmnek Dr. Monostori Évának a munka elkészítéséhez nyújtott önzetlen szakmai és emberi segítségéért.

Köszönöm dr. Fajka-Boja Robertának, hogy bevezetett a labormunka rejtelmeibe, illetve köszönöm a dolgozatírás során nyújtott segítségét. Köszönöm Gabriela Ionnak az apoptózis tesztekben, Frankó Andrásnak illetve Dmytro Demidenkonak a molekuláris biológiai technikák elsajátításában nyújtott segítségét.

Meg kell említeni a laborban jelenleg dolgozó phd hallgatókat Blaskó Andreát és Kovács Ferencet, akik vidámságukkal hozzájárultak a mindennapi nehézségek leküzdéséhez.

A munka elkészítéséhez nélkülözhetelen volt Gercsó Andrásné illetve Kotogány Edit technikai segítsége. Köszönet érte.

Köszönöm Dr. Tóth Gábornak a rendelkezésünkre bocsátott peptidek szintézisét. (SZTE-ÁOK Orvos Vegytani Intézet)

Köszönet Robert T. Abrahamsnak, aki rendelkezésünkre bocsájtotta a kináz és foszfatáz mutáns sejtvonalatokat, valamint Dr. Jun Hirabayashinak és Dr. Ken-Ishi Kasainak akik a cisztein-szerin mutációkat hordozó cDNS-eket bocsátották a rendelkezésünkre.

Végezetül köszönettel tartozom Szüleimnek, akik minden tekintetben biztosították a hátteret a tudományos munkához.



#### Tézishez kapcsolódó tudományos közlemények:

- I. *Legradi A*, Chitu V, Szukacsov V, Fajka-Boja R, Szekely Szucs K, Monostori E.: ***Lysophosphatidylcholine is a regulator of tyrosine kinase activity and intracellular Ca(2+) level in Jurkat T cell line***, Immunol Lett. 2004 Jan 30; 91(1):17-21, 2004,  
IF:2,136  
Független hivatkozás: 9
- II. Fajka-Boja R, Szemes M, Ion G, *Legradi A*, Caron M, Monostori E.: ***Receptor tyrosine phosphatase, CD45 binds galectin-1 but does not mediate its apoptotic signal in T cell lines***, Immunol Lett. 2002 Jun 3; 82(1-2):149-54, 2002,  
IF:1,847  
Független hivatkozás: 14
- III. Kiss J, Kunstar A, Fajka-Boja R, Dudics V, Tovari J, *Legradi A*, Monostori E, Uher F: ***A novel anti-inflammatory function of human galectin-1: inhibition of hematopoietic progenitor cell mobilization***, Exp Hematol. 2007 Feb; 35(2):305-13, 2007,  
IF:3,408

#### Idézhető absztraktok, konferencia posztterek:

- I. J. Kiss, A. Kunstar, R. Fajka-Boja, V. Dudics, J. Tóvári, *Á. Légrádi*, É. Monostori and F. Uher: ***Galectin-1 inhibits hematopoietic stem and progenitor cell mobilization***, Blood Reviews 2007 (21) S88  
IF: 5,756
- II. E. Monostori, G. Ion, R. Fajka-Boja, *A. Legradi*: ***Human galectin-1 induces T cell apoptosis via ceramide mediated mitochondrial pathway***, Tissue Antigens 64 (4): 423-424 Oct. 2004,  
IF: 1,990
- III. *Légrádi Ádám*, Demydenko Dmytro, Ion Gabriela, Frankó András, Monostori Éva: ***A galektin-1 fehérje – immunmoduláló humán lektin –1 struktúra-funkció vizsgálata***, Magyar Immunológiai Társaság 33. Vándorgyűlése, Győr, 2003. október 15-17.
- IV. Ion Gabriela, Fajka-Boja Roberta, *Légrádi Ádám*, Monostori Éva: ***A galektin-1 mitochondriális úton indukál apoptózist a Jurkat-T-sejtekben***, A Magyar Immunológiai Társaság 33. Vándorgyűlése, Győr, 2003. október 15-17.
- V. Gabriela Ion, *Ádám Légrádi*, Roberta Fajka-Boja, Michel Caron, Dmytro Demydenko, Éva Monostori: ***Biological effect of galectin-1 on different cell lines of bone marrow origin***, A Magyar Immunológiai Társaság XXXII. Kongresszusa, Kaposvár, 2002 szeptember 30.-október 2.
- VI. Monostori Éva, Fajka-Boja Roberta, Gabriela Ion, *Légrádi Ádám*, Michel Cárón, Dmytro Demydenko: ***Galektin-1, egy gyulladáscsökkentő endogén lektin apoptotikus hatásának molekuláris mechanizmusa***, Kaposvár, Magyar Immunológiai Társaság 32. Kongresszusa 2002. szeptember. 30-október 2.
- VII. R. Fajka-Boja, M. Szemes, *Á. Légrádi*, G. Ion, M. Caron, É. Monostori: ***Galectin-1 binds to and internalizes in T leukemia cells***, 11th Symposium on Signals and Signal Processing in the Immune System, Pécs, 2-6 September, 2001.